

A Parkinson-kórhoz társuló demencia és a Lewy-testes demencia patológiai és klinikai összehasonlítása

Bencs Viktor¹ ■ Bencze János dr.² ■ Módos V. László dr.¹
Simon Viktória dr.³ ■ Kálmán János dr.⁴ ■ Hortobágyi Tibor dr.^{1, 5, 6}

¹Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Neurológiai Tanszék,
MTA-DE Cerebrovascularis és Neurodegeneratív Kutatócsoport, Debrecen

²Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Patológiai Intézet, Debrecen

³Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, Budapest

⁴Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Pszichiátriai Klinika, Szeged

⁵Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Patológiai Intézet, Szeged

⁶King's College London, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience,
Department of Old Age Psychiatry, London, Egyesült Királyság

A Lewy-testes demencia (DLB) és a Parkinson-kórhoz társuló demencia (PDD) számos klinikai, patofiziológiai és morfológiai átfedést mutató neurodegeneratív kórkép. Neuropatológiai szempontból meghatározó a kóros α -szinuklein-aggregátumokat tartalmazó Lewy-testek (LB) jelenléte. DLB-ben nagyszámú LB található a corticalis régiókban, míg PDD-ben elsősorban a subcorticalis területek érintettek. Továbbá, DLB-ben gyakoribb az Alzheimer-kór (AD) jellegzetes β -amyloid-plakkok és neurofibrillaris kötegek megjelenése. A mai napig vitatott, hogy valóban két külön betegségről vagy egyazon kórkép különböző megnyilvánulásairól van-e szó. A klinikai diagnózis alapja a motoros és a kognitív tünetek megjelenése között eltelt idő: DLB-ben a demencia gyakran a parkinsonizmus előtt jelentkezik, míg PDD-ben a motoros tünetek alakulnak ki korábban. Az egyre pontosabb képalkotó módszerek alapján DLB-ben nagyobb mértékű a corticalis károsodás, a kolinerg deficit, valamint a társuló AD-patológia, mint PDD-ben. Terápiás szempontból a PDD-ben gyakran használt levodopa DLB-ben kevésbé hatékony, sőt növelheti a pszichózis kialakulásának kockázatát, a betegség magtüneteihez tartozó hallucinációk és viselkedési tünetek kezelése pedig a jelentős antipszichotikum-hiperszenzitivitás miatt ütközik nehézségekbe. Összefoglalónkban részletesen tárgyaljuk a kórképek jellegzetességeit a patológia, a radiológia és a klinikai tünetek vonatkozásában, külön figyelmet fordítva az átfedések, valamint a különbségek bemutatására.

Orv Hetil. 2020; 161(18): 727–737.

Kulcsszavak: Lewy-testes demencia, Parkinson-kórhoz társuló demencia, Parkinson-kór, neuropatológia

Pathological and clinical comparison of Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies

Dementia with Lewy bodies (DLB) and Parkinson's disease dementia (PDD) are two major neurodegenerative diseases sharing common clinical, pathophysiological and morphologic features. The pathological hallmark of both diseases is the presence of Lewy-bodies (LB). The main constituent of these inclusions is the pathologically aggregated α -synuclein protein. In DLB, LBs are predominantly located in the cortex, whereas in PDD, the subcortical regions are predominantly affected. Furthermore, in DLB, coexisting Alzheimer's disease (AD), pathology with β -amyloid plaques and neurofibrillary tangles are more common. It is still debated whether DLB and PDD are two distinct entities or different phenotypes of the same disease. Clinical diagnosis is based on the temporal sequence of motor and cognitive symptoms. Dementia often precedes parkinsonism in DLB, while in PDD, cognitive decline generally appears after the onset of motor symptoms. Also, fluctuation of cognitive functions and neuroleptic sensitivity is more severe in DLB than PDD. The recent advancements of imaging techniques revealed that cortical damage, cholinergic deficit and concomitant AD pathology are more severe in DLB compared to PDD. The analysis of

cerebrospinal fluid biomarkers shows higher oligomeric α -synuclein burden in PDD. Levodopa is less effective in DLB than in PDD and may increase the risk of psychosis. In this review, we comprehensively analyse the pathological, radiological and clinical features of DLB and PDD, highlighting the overlaps and differences.

Keywords: dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia, Parkinson's disease, neuropathology

Bencs V, Bencze J, Módos VL, Simon V, Kálmán J, Hortobágyi T. [Pathological and clinical comparison of Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies]. *Orv Hetil.* 2020; 161(18): 727–737.

(Beérkezett: 2019. december 29.; elfogadva: 2020. február 5.)

Rövidítések

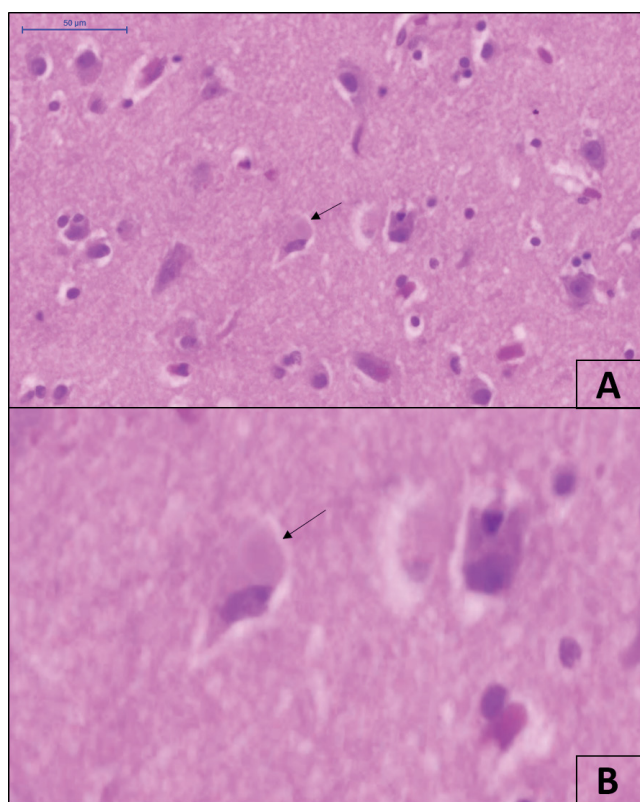
¹¹C-PIB = szén-11-izotópos Pittsburgh compound B; α Syn = (alpha-synuclein) alfa-szinuklein; A β = béta-amyloid; 5-HIAA = (5-hydroxyindole acetic acid) 5-hidroxi-indolecetsav; AD = (Alzheimer's disease) Alzheimer-kór; APOE = apolipoprotein E; ASL = (arterial spin labelling) artériás spinjelölés; CAA = cerebral amyloid angiopathy; CSF = cerebrospinalis folyadék; DAT = (dopamine transporter) dopamintranszporter; DLB = (dementia with Lewy bodies) Lewy-testes demencia; DLB/AD = (dementia with Lewy bodies/Alzheimer's disease) Lewy-testes demencia Alzheimer-kórral társulva; EEG = elektroencefalográfia; FABP3 = (fatty acid binding protein 3) zsírsavkötő protein-3; fMRI = funkcionális MRI; HVA = (homovanillic acid) homovanillinsav; iLBD = (incidental Lewy body disease) incidentális Lewy-testes betegség; ITIH4 = (inter- α -trypsin inhibitor heavy chain) inter-alfa-tripszin-inhibitor nehéz lánc; LB = (Lewy body) Lewy-test; LBD = (Lewy body disease) Lewy-testes betegség; LBDA = (Lewy Body Dementia Association) Lewy-Testes Demencia Társaság; LN = Lewy-neurit; MIBG = (¹²³I-metaiodobenzilguanidine) ¹²³I-metajodobenzil-guanidin; MIC1 = (macrophage inhibitory cytokine 1) makrofágátató citokin-1; MRI = (magnetic resonance imaging) mágneses rezonancia-képalkotás; MRS = (magnetic resonance spectroscopy) mágneses rezonancia spektroszkópia; MSA = (multiple system atrophy) multiszisztémás atrophia; MTL = (medial temporal lobe) medialis temporalis lebeny; NFL = (neurofilament light chain) neurofilamentum-könnyűlánc; NFT = (neurofibrillary tangle) neurofibrillaris köteg; NMDA = (N-methyl-D-aspartic acid) N-metil-D-aszparaginát; PD = (Parkinson's disease) Parkinson-kór; PDD = (Parkinson's disease dementia) Parkinson-kórhoz társuló demencia; PET = (positron-emission tomography) pozitronemissziós tomográfia; p-tau = (phosphorylated tau) foszforilált tau; REM = (rapid eye movement) gyors szemmozgás; SN = substantia nigra; SPARE AD = (Spatial Pattern of Abnormalities for Recognition of Early Alzheimer's disease) korai Alzheimer-kór felismerés, topográfiai eltérések vizsgálatával; SPECT = (single-photon emission computed tomography) egyfoton-emissziós komputertomográfia; TFAM = (mitochondrial transcription factor A) mitokondriális transzkripció faktor A; t-tau = (total tau) teljes tau; VBM = (voxel-based morphometry) voxelalapú morfometria; WMH = (white-matter hyperintensity) fehérállományi hiperintenzitás

A Parkinson-kór (PD) a leggyakoribb neurodegeneratív, mozgászavarokhoz sorolt betegség. Jellegzetes tünetei a bradykinesia, a rigiditás, a tremor, a posturalis instabilitás, az autonóm diszfunkció és a meglassult gondolkodás (bradyphrenia). Noha a motoros tünetek dominálnak, a betegek mintegy 30%-ában demencia is kialakul (Parkinson-kórhoz társuló demencia [PDD]) [1]. A Lewy-testes demencia (DLB) a második leggyakoribb, kognitív hanyatlással járó neurodegeneratív betegség. A Lewy-Testes Demencia Társaság (LBDA) adatai alapján prevalenciája az Egyesült Államokban megközelíti az 1,3 milliót, míg incidenciája 5,9 eset/100 000 fő egy évben [2]. A PD, PDD és DLB közös kórszövettani elváltozása az alfa-szinukleint (α Syn) tartalmazó depozitumok, a Lewy-testek (LB-k) és Lewy-neuritek (LN-ek) jelenléte. A PDD és a DLB klinikai tünetei nagymértékű átfedést mutatnak, mindkettőre jellemző a hallucináció, a kognitív funkciók fluktuációja, a demencia és a parkinsonizmus. Definíció szerint PDD esetén a parkinsonizmus megjelenése után több mint egy évvel alakul ki a demencia, míg DLB esetén a parkinsonizmus előtt, azzal egy időben vagy az azt követő egy éven belül [3]. A klinikai, neuropszichológiai és neuropatológiai átfedések felvetik annak lehetőségét, hogy a DLB és a PDD valójában nem két különálló kórkép, hanem a Lewy-testes spektrumbetegségnek (LBD) a két különböző fenotípusa. További kutatások szükségesek a betegséghez vezető patomechanizmus pontos feltárásához, a két kórkép biológiai különbségeinek meghatározásához, illetve a hatékony és személyre szabott terápiához. A jelen összefoglaló célja a DLB és a PDD klinikai és patológiai összehasonlítása, a jelenlegi diagnosztikai és terápiás lehetőségek bemutatása.

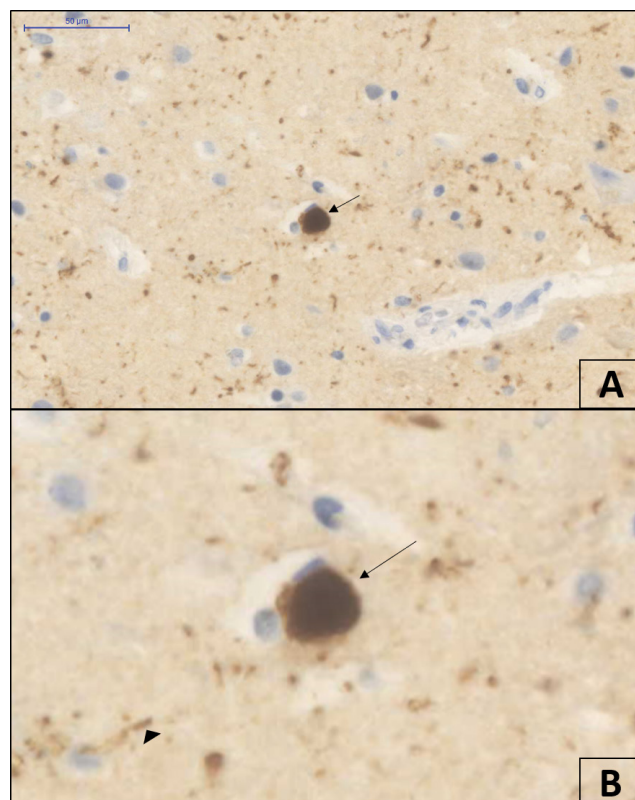
Patológiai jellemzők

Noha a PDD-ben és a DLB-ben előforduló patológiás elváltozások számos átfedést mutatnak, vannak jellegzetes különbségek. Az Alzheimer-kórhoz (AD) képest a neuron- és szinapszisvesztés mindkét esetben kisebb mértékű [4, 5]. Makroszkóposan nem tapasztalható

szignifikáns corticalis atrophia és agykamratágulat. Mindkét kórképre jellemző az LB-k és LN-ek nagyszámú corticalis jelenléte (1. és 2. ábra), relatíve ritkán detektálunk azonban csupán α Syn-patológiát. Szenilis plakkok, illetve az AD-re jellemző neurofibrillaris kötegek is gyakran megjelennek a szövettani képen, DLB esetén jóval kifejezettebben és gyakrabban, mint PDD-ben. Mindkét betegségben nagymértékű kóros α Syn-aggregátum detektálható a hippocampus inferior régiójában, a szubregiók érintettsége azonban eltérő [6]. Az α Syn preszinaptikus aggregációja az axonalis transzportmechanizmusok zavarát és a neurotranszmitterek deprivációját okozza, ami neurodegenerációhoz vezet. A közelmúltban megjelent egyik tanulmány szerint átfedés van a Lewy-tesztis betegségek és az AD patomechanizmusában [7]. Az AD kialakulásában fontos szerepe van az A β -aggregátumok extracelluláris felhalmozódásának, ami a mikrotubulus-asszociált tau-protein hiperfoszforilációjához és felhalmozódásához vezet, intracelluláris neurofibrillaris kötegek formájában. A patomechanizmusban kiemelt szerepet tölthet be egy közelmúltban felfedezett fehérje, a lemur-tirozin-kináz-2 expressziójának megváltozása [8, 9]. Feltételezhetően az A β -depozitumok, a tau-patológia és az α Syn-akkumuláció egyaránt hozzájárul a DLB-ben kialakuló neurodegeneratív folyamatokhoz és a kognitív hanyatláshoz [7]. A PDD és a



1. ábra Frontális lebeny, neocortex, hematoxilin-cozin festés. A) Kis nagyítással neuronvesztés, típusos Lewy-test az egyik idegsejtben (nyíl). B) Nagy nagyítással sejtmagot diszlokáló citoplazmatikus Lewy-test (nyíl) látható



2. ábra Frontális lebeny, neocortex, immunhisztokémiai reakció α -szinuklein-ellenes primer antitesttel, barna 3,3'-diaminobenzidin (DAB) kromogénnel. A) Kis nagyítással neuronvesztés, α -szinuklein-pozitív citoplazmatikus inklúziók (Lewy-teszt) (nyíl). B) Nagy nagyítással Lewy-teszt (nyíl), valamint Lewy-neuritek (nyílhegy)

DLB között fontos neuropatológiai különbség a substantia nigra (SN) neuronvesztésének mértéke, mely az utóbbi esetén szignifikánsan kisebb. Eltér a laesiók eloszlási mintázata is, PDD-ben ugyanis főleg a ventrolateralis sejtcsoport érintett, míg DLB-ben a dorsolateralis rész. Ez jól korrelál a klinikai tünetekkel, ugyanis a SN dopaminerg neuronjainak pusztulása felelős a motoros tünetek (parkinsonizmus) megjelenéséért, és ezek a tünetek DLB-ben csak a betegség későbbi szakaszában figyelhetők meg. PDD-s *post mortem* szövetben a neuromelanin-vesztés miatt halovány a SN, a DLB korai stádiumában relatíve megtartott [10]. Ez a megfigyelés arra enged következtetni, hogy a PDD és a DLB közötti legfontosabb patológiai különbség az egyes neuronpopulációk eltérő érintettsége a betegség korai fázisában. A Braak és mtsai [11] által meghatározott PD neuropatológiai stádiumok alapján az LB-k hierarchikus neuroanatómiai séma alapján terjednek az agyban. A kezdeti elváltozások az alsó agytörzsi magvakat érintik, később ráterjednek a substantia nigrára, ezt követően a homloklebeny basalis részére, végül a cortexre. Ez a terjedési mintázat azonban nem figyelhető meg DLB-ben, amelynél az LB-patológia által leginkább érintett neuronok nem az agytörzsben, hanem a limbicus lebenyben és a homloklebeny basalis részén találhatók. További külön-

séget jelent a súlyosabb A β -patológia megjelenése a striatumban és a cortexben DLB esetén [6]. Az A β mennyiségében mutatkozó különbség magas érzékenységgű módszer a PDD és a DLB elkülönítésében. Noha a globus pallidus gyakran mentes az amyloidplakkoktól, néhány α Syn-depozitum látható a DLB 76%-ában, a PDD 30%-ában, a nem demens PD 10%-ában. DLB esetén a striatumot érintő tau-patológia gyakoribb, mint PDD-ben, ami mutatja, hogy a két betegség morfológiai elkülönítése nem csak az A β -depozitumok és a corticalis LB-patológia alapján lehetséges. DLB esetén jellemzően súlyosabb az α Syn-patológia a hippocampus CA 2/3 subareában és az entorhinalis cortexben, jelezve ezen területek kitüntetett szerepét a patomechanizmusban. Szignifikánsan magasabb az 5-HT_{1A}-receptorok sűrűsége a cortexben DLB-ben a PDD-hez képest, s ez az érték még magasabb a depresszióban is szenvedő betegeknél [12].

A neurodegeneratív kórképek patomechanizmusában újabb fontos szerepet tulajdonítanak a bélrendszer baktériumflórájának zavara miatt bekövetkező neuroinflammationnak. PD-ben a rövid szénláncú zsírsavakat termelő *Prevotellaceae* törzs csökkent mennyisége mutatható ki székletmintából az egészséges populációhoz viszonyítva. AD-ben a *Helicobacter pylori* pozitivitás befolyásolja a betegség lefolyását. A hipotézis szerint a fertőzés miatti magas szérumhomocisztein-szint hidrogénperoxid-képződést okoz, ami károsítja a vér-agy-gát endothelsejtjeit. A vér-agy-gát diszfunkciója az A β eltávolításának zavarához vezet, elősegítve a kóros szerkezetű fehérje akkumulációját [13].

Tünetek

A Lewy-testes betegségekben megjelenő tüneteket három csoportba sorolhatjuk: kognitív zavarok, viselkedési és pszichológiai rendellenességek, illetve fizikai tünetek [14]. A DLB-re jellemző négy magtünet a kognitív funkciók fluktuációja, parkinsonizmus, vizuális hallucinációk és REM-alvászavar. További ismertetőjegye a kognitív hanyatlás (a figyelem, az exekutív funkciók, a térbeli orientáció zavarai és a memória gyengülése) [15]. A kognitív képességek fluktuációja a figyelem és az éberségi szint időbeli változását jelenti. Háttérben feltehetőleg kolinerg egyensúlyhiány, illetve a thalamus pulvinaris magjainak károsodása áll. Noha PDD-ben a DLB-hez hasonló kognitív zavarok is megjelenhetnek, a tünetek változatosabbak lehetnek attól függően, hogy melyik neurotranszmitter-rendszereket érinti a betegség. Demencia gyakrabban fordul elő az olyan PD-betegeknél, akiknél dominálónan akinesis/rigiditas jelentkezik, mint azokban, akiknek a tremor a fő tünete. Újjonnan diagnosztizált PD esetén a kognitív hanyatlás megjelenése jól becsülhető a beteg két éves követése után, az életkor, a nem motoros tünetek, DAT (dopamintranszporter)-képződés és liquorbiomarkerek alapján [16]. A PDD diagnózisának felállításához szükséges kritériumok: több

kognitív jellemzőt érintő hanyatlás, a kedélyállapot zavarai (például major depresszió) és a térbeli orientáció DLB-ben is jellegzetes elvesztése. A figyelem fluktuációja karakterisztikus DLB-ben, de kevésbé gyakori PDD-ben [17]. A kognitív diszfunkció kezdeti megnyilvánulása eltér a két betegségben: a figyelem, az exekutív funkciók és a konstruktív tulajdonságok zavara gyakrabban fordul elő DLB-ben, míg az epizodikus verbális memória hanyatlása gyakoribb PDD-ben. A kognitív hanyatlás mértéke jóval nagyobb DLB-ben, mint PDD-ben és AD-ben [18].

A vizuális tünetek élethű, részletgazdag, visszatérő hallucinációk formájában jelentkeznek a DLB-s betegek 54–70%-ában, míg PDD-ben kevésbé gyakoriak (45–60%). DLB-ben spontán is előfordulhatnak, valószínűleg a temporalis lebenyt érintő LB-patológia következtében, míg PD-ben típusosan a dopaminerg terápiát követően [19]. Egyes szerzők leírtak olyan eseteket is, amikor *de novo*, kezeletlen PD-s betegek már a betegség premotoros fázisában hallucinációról számoltak be [20]. Megjegyzendő, hogy DLB-betegeknél a dopaminerg terápia még súlyosabb hallucinációkat okoz. Egyéb pszichiátriai tünetek, mint depresszió, agitáció és szorongás, hasonló gyakorisággal jelennek meg PDD-ben és DLB-ben [21]. A hipománia vagy mánia és az agresszió mindkét kórképben ritka. Egyes betegeknél a viselkedési zavarok jóval a klasszikus motoros tünetek megjelenése előtt alakulnak ki, másokban később, a dopaminerg terápia során jönnek létre. Az előbbi magyarázata lehet a basalis ganglionok dopamindeplációja vagy egyéb neurotranszmitter-rendszerek diszfunkciója [22]. A nyelvi nehézségek, mint a szóbeli és jelentésbeli deficit, ha megfigyelhetők, csak enyhe formában mutatkoznak. Háttérükben a frontális agyi régiók érintettsége áll. A parkinsonizmus tünetei, a bradykinesia és a rigiditas mindkét entitásban gyakori (85%), míg a nyugalmi tremor sokkal ritkábban fordul elő DLB-ben [23]. A REM-alvászavar megjelenése mindkét betegségre jellemző, mintegy 90% a gyakorisága, ha a betegség több mint 10 éve fennáll. Bizonyos esetekben az egyéb klinikai szimptomákat évtizedekkel megelőzheti. A mai diagnosztikus kritériumok alapján magtünetnek számít a jelenléte, mivel a neuropatológiailag igazolt DLB-s esetekben szignifikánsan gyakrabban fordult elő (76%), mint a nem DLB-s esetekben (4%) [24]. Az alvászavar korai manifesztációja azonban nem specifikus DLB-re, bármelyik synucleinopathiában megjelenhet, főképp PD-ben. Újabb kutatások szerint a Lewy-test-felhalmozódás legkorábban érintett területei közé tartozik a bulbus olfactorius és az enterális idegrendszer, ami magyarázza a szaglászavar és a székrekedés jelenlétét a kórképekben [25]. Mivel ezen tünetek előrehaladott PD-ben is megjelennek, nem alkalmasak a PDD DLB-től való elkülönítésére.

Jelenleg nem áll rendelkezésre olyan szakmai irányelv, amellyel a DLB biztos (definitív) diagnózisa a beteg életében, azaz neuropatológiai feldolgozás nélkül lehetséges. A klinikailag valószínű DLB diagnózisához szüksé-

ges (i) két vagy több magtűnet indikatív biomarkerekkel vagy azok nélkül, vagy (ii) csak egy magtűnet jelenléte, egy vagy több indikatív biomarkerral kiegészítve [26]. A valószínű vagy lehetséges DLB diagnózisához szükséges tünetek: ismétlődő elesések, syncope vagy egyéb reakcióhiányos epizód, nem motoros tünetek, mint a hyposmia, súlyos autonóm diszfunkció, például székrekedés, orthostaticus hypotensio, vizeletincontinentia, hypersomnia, egyéb modalitású hallucinációk, apátia, depresszió és súlyos neuroleptikus hyperszenzitivitás. Az utóbbi kiemelt jelentőségű a klinikai gyakorlatban, mivel jelentősen megnehezíti a betegségben gyakran előforduló hallucinációk és téveszmék kezelését. A *McKeith és mtsai* által végzett tanulmányban a DLB-páciensek 81%-ánál jelentkeztek mellékhatások antipszichotikus kezelés kapcsán, az esetek felében súlyosak [27]. A neuroleptikumok jelentősen súlyosbíthatják a motoros tüneteket, nagyobb a malignus neuroleptikus szindróma kialakulásának kockázata, illetve hosszú távon rontják a túlélést a cardiovascularis és a cerebrovascularis mortalitási kockázat növelésével [28].

Bár a kritériumrendszernek a nagyfokú kognitív hanyatlást mutató DLB-s betegekben magas a specifitása (79–100%), a szenzitivitás alacsony lehet (12–88%). A szenzitivitást növelheti a valószínűsítő ('suggestive') tünetek jelenléte és a biomarkerek vizsgálata. Habár a diagnosztikus kritériumok idővel egyre érzékenyebbek lettek, nem sikerült lényeges változást elérni a diagnosztikai pontosságban; jelenleg a DLB-diagnózisok ~20%-a téves [29]. A PDD klinikai jellegzetességei sok tekintetben hasonlóak a DLB-ben látottakhoz, definíció szerint a különbséget a parkinsonizmus megjelenésének idő-

pontja jelenti. Az „1 éves szabály” értelmében, amennyiben a motoros tünetek 1 évvel megelőzik a demencia megjelenését, a diagnózis PDD, míg ha egy időben jelennek meg, vagy a demencia 2 évvel megelőzi a parkinsonizmust, a diagnózis DLB [15].

A klinikailag validált PDD-s esetek változó diagnosztikus szenzitivitást és specifitást mutattak. A DLB és a PDD klinikai és diagnosztikus jellegzetességeit az 1. táblázatban, míg a jelenleg elfogadott diagnosztikai kritériumrendszert a 2. táblázatban foglaltuk össze.

A neuropatológiai és radiológiai adatok felvetik, hogy a két kórkép valójában a Lewy-teszt spektrumbetegség két különböző altípusa. A spektrumbetegség legenyhébb formájában a központi idegrendszerben vannak LB-k, de nem okoznak klinikai tüneteket. Ezt az állapotot incidentális LBD-nek (iLBD) hívjuk [30, 31]. Noha a DLB nem PD-ből fejlődik ki, az LB és a neurofibrillaris köteg (NFT) Braak által leírt stádiumainak súlyossága alapján a következő sorrend állítható fel a spektrumbetegségben: iLBD → PD → PDD → DLB → DLB/AD [32]. Jelenleg a DLB és a PDD neuropatológiai differenciáldiagnosztikája klinikai adatok hiányában – a morfológiai heterogenitás következtében – nehéz feladat elé állítja a patológust.

Diagnosztikus biomarkerek

Képalkotó vizsgálatok

A képalkotó vizsgálatokkal kimutatható karakterisztikus elváltozások jelentősen hozzájárulhatnak az *ante mortem* diagnózis felállításához.

1. táblázat | A Lewy-teszt demencia (DLB) és a Parkinson-kórhoz társuló demencia (PDD) klinikai és diagnosztikus jellegzetességei

DLB	Főbb klinikai jellemzők	PDD
A demencia a parkinsonismusra jellemző motoros tünetek megjelenésével egyszerre, vagy az azt követő 2 évben jelenik meg.	Kronológia	A motoros tünetek minimum 12 hónappal megelőzik a demencia megjelenését.
A figyelem, az exekutív funkciók és a térbeli orientáció jelentős zavarai. A memóriazavar gyakran kevésbé prominens a kezdeti szakaszban, azonban a későbbi stádiumokban és kísérő AD esetén fokozottabbá válik.	A kognitív képességek zavara	Több mint egy kognitív domén érintő zavar, néhány elváltozás a DLB-ben előfordulóhoz hasonló (például exekutív diszfunkció), néhány pedig különböző (figyelem, epizodikus verbális emlékezet).
A figyelemben és az éberségben észrevehető változás következik be.	A kognitív képességek fluktuációja	Ha jelen van, a DLB-ben látottakhoz hasonló.
Visszatérő, részletgazdag (gyakran tárgyak, állatok, személyek) vizuális hallucinációk.	Hallucinációk	Általában levodopaterápiát követően jelenik meg, de előfordulhat nem gyógyszerkezelt betegeknél is.
Nem jellemző a demencia kialakulása előtt. Tremor ritkán fordul elő.	Motoros parkinsonizmus	Változékony akinesis, rigiditas. A tremor gyakori.
A DLB megjelenését évekkal megelőzheti, de később is kifejlődhet.	REM-alvászavar	A DLB-ben látottakhoz hasonlóan.
Nappali aluszékonyság, átmeneti reakcióhiányos epizódok, neuroleptikus túlérzékenység, orthostaticus hypotensio, vizeletincontinentia, székrekedés, elesés, syncope, hyposmia, depresszió, apátia, szorongás.	Társuló nem motoros klinikai jellemzők	A kedélyállapot és a személyiség megváltozása, mint DLB-ben. A neuroleptikumokkal szembeni túlérzékenység kevésbé gyakori.

AD = Alzheimer-kór; DLB = Lewy-teszt demencia; PDD = Parkinson-kórhoz társuló demencia; REM = gyors szemmozgás

2. táblázat | A Lewy-testes demencia (DLB) klinikai diagnosztikai kritériumai (módosítva McKeith és mtsai alapján [15])

A DLB diagnózisának felállításához *elengedhetetlen* a demencia megléte: ez definíció szerint olyan progresszív, nagyfokú kognitív hanyatlás, amely a beteg mindennapi aktivitását, normális szociális funkcióit és munkaképességét jelentősen akadályozza. Prominens vagy perzisztens memóriazavar nem feltétlenül alakul ki a korai stádiumban, de a progresszió során rendszerint megjelenik. A figyelem, az exekutív funkciók és a térbeli orientáció zavara különösen jelentős lehet és korán kialakulhat.

Magtűnetek (az első 3 típusosan korán megjelenik, és a betegség során végig perzisztálhat)

1. A kognitív képességek fluktuációja, hangsúlyozva az éberség és a figyelem zavarát.
2. Visszatérő, élethű, részletes vizuális hallucinációk.
3. REM-alvászavar, mely megelőzheti a kognitív hanyatlást.
4. Egy vagy több spontán jelentkező, parkinsonizmusra jellemző tünet:
 - a. bradykinesia (csökkent amplitúdójú és sebességű, lassú mozgás)
 - b. nyugalmi tremor
 - c. rigiditás

Szupportív tünetek (gyakran jelen vannak, de nincs közvetlen diagnosztikus értékük)

- súlyos neuroleptikus hiperszenzitivitás
- posturalis instabilitás
- ismétlődő esések
- syncope vagy egyéb eszméletvesztés
- súlyos autonóm diszfunkció, például székrekedés, orthostaticus hypotensio, vizeletincontinentia
- hypersomnia, hyposmia
- egyéb modalitású hallucinációk
- szisztémás téveszmék
- apátia, szorongás és depresszió

Indikatív biomarkerek

1. SPECT- vagy PET-vizsgálattal alacsony dopaminfelvétel a basalis ganglionok területén.
2. Myocardialis szcintigráfiával abnormális (alacsony) ^{123}I -MIBG-felvétel (uptake).
3. Poliszmográfiás vizsgálattal atonia nélküli REM-alvás.

Szupportív biomarkerek

1. CT/MRI felvételeken relatíve megőrzött temporalis lebeny.
2. SPECT-vizsgálattal általános perfúziócsökkenés, valamint az occipitalis lebeny csökkent aktivitása PET-en.
3. Kifejezett posterior lassúhullám-tevékenység az EEG-vizsgálaton, valamint periodikus fluktuáció a prae-alpha/theta tartományban.

Valószínű DLB a diagnózis, ha:

- két vagy több magtünet van jelen indikatív biomarkerekkel vagy azok nélkül, vagy
- csak egy magtünet van jelen, de egy vagy több indikatív biomarkerrel

A biomarkerek együtlen jelenléte nem elegendő a **valószínű DLB** diagnózisának felállításához.

Lehetséges DLB a diagnózis, ha:

- csak egy magtünet van, indikatív biomarkerek nélkül, vagy
- egy vagy több indikatív biomarker van, de nincs magtünet

A DLB diagnózisa kevésbé valószínű:

1. Más általános betegség vagy központi idegrendszeri elváltozás (beleértve a cerebrovascularis megbetegedéseket) megléte, melyek önmagukban részben vagy egészben okozhatják a klinikai képet.
2. Ha a parkinsonizmus az egyetlen magtünet, és első alkalommal a súlyos demencia fázisában jelentkezik.

A DLB diagnózisa akkor állítható fel, ha a demencia a parkinsonizmus előtt vagy azzal egy időben alakul ki. A Parkinson-kórhoz társuló demencia (PDD) kifejezést olyan betegek esetén érdemes használni, akiknél jól kifejezett Parkinson-kór kapcsán jelenik meg a demencia. A PDD és a DLB közötti különbségeket vizsgáló, közelmúltban megjelent tudományos munkák alapján továbbra is a demencia, illetve a parkinsonizmus megjelenésére vonatkozó „1 éves szabály” a mérvadó a diagnosztikában.

^{123}I -MIBG = ^{123}I -metajodobenzil-guanidin; CT = komputertomográfia; DLB = Lewy-testes demencia; EEG = elektroencefalográfia; PDD = Parkinson-kórhoz társuló demencia; PET = pozitronemissziós tomográfia; REM = gyors szemmozgás; SPECT = egyfoton-emissziós komputertomográfia

Mágneses rezonancia volumetria

Voxelalapú morfometriás (voxel-based morphometric, VBM-) MRI-tanulmányok DLB-ben nagymértékű szürkeállomány-vesztést írtak le a frontotemporalis, occipitalis és parietalis területeken. Ezzel szemben PDD-ben a kéreg elvékonyodása figyelhető meg parietalis, occipitalis, temporalis és frontális kérgi részeken, illetve a subcorticalis térfogat csökkenése a hippocampusban, a parahippocampusban és az insulában. PDD-ben nem,

DLB-ben azonban jellemző az asszociációs területek (bal praecuneus és alsó temporalis lebeny) csökkent szürkeállományi térfogata, mely korrelál a vizuális hallucinációk megjelenésével. Mindkét betegségben jelentős lelet a medialis temporalis lebeny (MTL) viszonylagos megőrzöttsége AD-hez viszonyítva. A MTL-atrophia társuló AD-patológiára utalhat. Kevert DLB/AD betegekben a nagyobb mértékű globális és regionális atrophia korrelál a Braak-féle NFT-stádiumokkal. DLB-ben megfigyelték

a nucleus caudatus, a putamen és a pallidum atrophiját, de PDD-ben ez nem jellemző. Egy, a közelmúltban megjelent tanulmány szerint a kiterjedt thalamicus atrophia fontos markere a DLB súlyossági fokának, és jelentős mértékben hozzájárulhat a gyors lefolyású kognitív hanyatláshoz és a mortalitáshoz. Noha az agy volumetriás elváltozásait számos régióra vonatkozóan leírták, statisztikailag nem sikerült ezeket megerősíteni, így nem alkalmasak az individuális diagnózis felállítására [32]. A fehérállomány hiperintenzitása (white-matter hyperintensities, WMH) megfigyelhető a parietooccipitalis területeken az alacsony liquor-A β -szinttel társuló PDD-s esetekben. DLB-ben még súlyosabb WMH figyelhető meg a temporális lebenyben, csakúgy, mint AD-ben. Feltételezhetően a cerebraalis amyloid angiopathia (CAA) vagy társuló cerebrovascularis megbetegedés kapcsán alakul ki ez az elváltozás. A hippocampalis atrophia és a MTL corticalis elvékonyodása DLB-ben összefügg a kognitív hanyatlás súlyosságával. MR-vizsgálattal a MTL atrophija, illetve a WMH értékelése nagyon jól alkalmazható diagnosztikai lehetőség az AD-patológia kiterjedtségének megállapítására DLB-ben, és alkalmas lehet a DLB és a PDD elkülönítésére is [33].

Funkcionális MRI (fMRI)

Funkcionális MR-vizsgálattal a véroxigénszint-függő változások alapján lehetőség nyílik az agyműködés vizsgálatára nyugalomban, illetve valamilyen feladat elvégzése során. A funkcionális konnektivitás vizsgálata nyugalmi állapotban nem mutatott szignifikáns különbséget PDD és DLB esetén, ami megerősíti, hogy funkcionális szinten rendkívül hasonló a két betegség [34].

Mágneses rezonancia spektroszkópia (MRS)

Az agy mágneses rezonancia spektroszkópiája során MR-képképzést használnak a működő agyban történő anyagcsere-folyamatok tanulmányozására. A vizsgálatok leírták az N-acetil-cisztein/kreatinin arány csökkenését PDD-ben és AD-ben, míg ez az arány DLB esetén relatíve normális volt. Egy másik, közelmúltban végzett tanulmányban kimutatták, hogy a kontrollcsoportéhoz képest alacsonyabb N-acetil-cisztein/kreatinin és magasabb teljes kolin/teljes kreatinin arány figyelhető meg DLB-s betegekben [35].

Agyi PET és SPECT

A strukturális képalkotó eljárásokkal detektálható morfológiai elváltozásokat megelőzik a már korábban jelen lévő funkcionális eltérések. A folyamatosan fejlődő nukleáris medicina a PET-módszert az agyműködés nem invazív vizsgálatának etalonjává tette [36]. A PET- és a perfúziós SPECT-vizsgálat parietalis, praecuneus és occipitalis hypoperfúziót mutat PDD és DLB esetében is [32]. A metabolikus különbségek, ha vannak, minimálisak a PDD és a DLB között. Spinjelöléses perfúziós MR- (arterial spin labelling, ASL) vizsgálatokkal PDD és DLB esetén is csökkent agyi perfúziót mutattak ki a frontális,

insularis és temporalis kéregben, feltehetően az AD- és LB-patológia következtében. A „cingularis sziget jel” (cingulate island sign) DLB-ben a gyrus cinguli posterior relatív megőrzöttségét jelzi a cuneushoz és a praecuneushoz képest. Amennyiben a DLB mellett AD-patológia is jelen van, jellegzetes a MTL atrophija, mely hozzájárul a vizuális hallucinációk kialakulásához, és súlyos memóriazavarhoz vezet. A cingularis sziget jelének és a MTL-atrophianak az együttes jelenléte a komorbid AD jellegzetes *in vivo* biomarkere [37]. A gyrus cinguli anteriorban nagyobb mértékben csökkent glükózmétabolizmus jellemzőbb DLB-ben, mint PDD-ben, míg más agyi területeken a mintázat hasonló a két betegség esetén. A DLB-ben jellemző vizuális hallucinációkért elsősorban nem a primer vizuális cortex hipometabolizmusa felelős, hanem a vizuális asszociációs területeké. DLB-s betegekben a primer látókéregben észlelt hipometabolizmus társuló AD-patológiára utal. A REM-alvászavar magas prevalenciája DLB-ben a számos agyi régiót érintő (frontális régiók, bal praecuneus, kétoldali superior parietalis lebenyek, operculum Rolandi, amygdala) súlyos metabolikus rendellenességgel magyarázható. ¹¹C-PIB-PET-vizsgálattal a DLB-s esetek több mint felében nagyfokú A β -felhalmozódás mutatható ki, míg PDD-ben ez kevésbé gyakori. Más tanulmányokban azonban hasonlóan magas corticalis kötődést írtak le mindkét esetben, így ezzel a módszerrel nem lehet differenciálni a két betegséget. A cortexet és a striatumot érintő magas A β -szint a gyors betegségprogresszió prediktív tényezője. Az occipitalis és a parietotemporalis lebeny hipometabolizmusa – mely a DLB jellegzetessége – független lehet az amyloidpatológiától. Tau-PET-módszerrel változó mennyiségű corticalis tau ¹⁸F-AV-156 felvétele (uptake) mutatható ki az inferior temporalis gyrusban és a praecuneusban DLB-ben, míg PDD-re ez kevésbé jellemző. Az egyes betegségekre jellemző tau-kötődés alapján gradiens állítható fel: minimális PD/nem demens esetén; alacsony PDD esetén; közepes fokú DLB-ben; a legmagasabb AD-ben [38].

Striatalis dopaminerg képalkotás

A dopaminerg rendszer feltérképezésére jól használható módszer a SPECT-, illetve PET-vizsgálat. SPECT során ¹²³I- β -CIT radiofarmakon, PET-tel ¹⁸fluorodopa alkalmazásával csökkent DAT-kötődés figyelhető meg a putamen posterior részén és a nucleus caudatusban DLB-ben AD-hez viszonyítva, de nem mutatható ki különbség a DLB és a PDD között [39]. A csökkent DAT-szint jelenleg a legmegbízhatóbb biomarker a DLB diagnózisában. A DAT-SPECT mint indikatív biomarker a DLB diagnosztikus kritériumrendszerének részét képezi [32].

Elektrofiziológia

Az EEG-eltérések mindkét betegségben jellegzetesek. A posterior elvezetésekben mutatózó zavarok valamennyi DLB-s esetben, illetve a PDD-s esetek mintegy háromnegyedében jelen vannak. Egy multicentrikus ta-

nulmány alapján az EEG-eltérések analízise fontos szerepet játszik mindkét kórkép diagnózisának felállításában, illetve az AD-től történő elkülönítésben. A fokozott alacsony frekvenciás (delta- és theta-) EEG „spectral power” a PDD-t elkülöníti a PD-től és az AD-től. Az individuális alfa-csúcsfrekvencia mindkét betegségben jelentős lassulást mutat. Magasabb occipitalis delta-aktivitás detektálható (PDD-ben fokozottan, DLB-ben kevésbé), ami a corticalis szinkronizációs mechanizmusok eltéréseire utal [40].

Liquorbiomarkerek

Számos tanulmányban próbáltak olyan liquor (cerebrospinalisfolyadék [CSF])-biomarkert találni, amely alkalmas lehet a betegségek differenciálására, eddig azonban nem sikerült áttörő eredményeket elérni. DLB-ben jellemzően alacsonyabb a liquor- $A\beta_{42}$, és magasabb a tau-tartalma, mint PDD-ben. Az alacsony $A\beta_{42}$ -szint előre jelezheti a korai kognitív hanyatlás kialakulását. PD-ben a liquorbiomarkereknek ($A\beta_{42}$, tau) fontos szerepük van a kognitív hanyatlás valószínűségének megítélésében. A liquorban található $A\beta_{42}$ mennyisége fordítottan arányos az agyi amyloidplakkok denzitásával. A CSF-ben lévő tau/ α Syn arány, homovanillinsav (HVA), 5-hidroxi-indolecetsav (5-HIAA), teljes tau (t-tau), foszforilált tau (p-tau) és $A\beta_{42}$ alapján a DLB szelektálható. A homovanillinsav és az 5-hidroxi-indolecetsav különösen alacsony koncentrációban fordul elő a liquorban DLB-ben, valamint AD-patológiával társuló DLB esetén. A *Fairfoul és mtsai* által kifejlesztett új eljárással a liquorban detektálható α Syn-aggregátumok azonosítása a kórkép magas szenzitivitású korai diagnosztizálását teszi lehetővé [41]. A nem demens PD-s betegek és PDD-ben szenvedők elkülönítésére alkalmazható egy 5 biomarkeres vizsgálat (liquor-t-tau, -p-tau, - $A\beta_{42}$, APOE-genotípus, SPARE-AD imaging score) [42]. Az APOE- $\epsilon 4$ -allél jelenléte 3,5-ször magasabb rizikót jelent a kognitív tünetek romlására. Az agyi neurotrophicus (brain-derived neurotrophic) és epidermalis növekedési faktorok szintje csökkent PDD-s betegek liquorjában és plazmájában. DLB esetén a CSF-ben lévő inter- α -tripszin-inhibitor nehéz lánc (inter- α -trypsin inhibitor heavy chain, ITIH4) és kalszinténin-1 szintje jelentős emelkedést mutat. A liquorneurogranin PDD-ben és AD-ben is emelkedett, míg a szolubilis NG2 (egy proteoglikán, mely a sejtproliferációban és -differenciációban játszik szerepet) a kontrollcsoporthoz képest csökkent DLB-ben. A makrofágátló citokin-1 (MIC1) szignifikánsan magasabb koncentrációban van jelen PDD-ben, mint nem demens PD-betegekben, míg DLB-ben a szintje a kettő közötti. PD-ben a liquor teljes- α Syn-szintje alacsony, ez azonban nem mutat összefüggést a kialakuló kognitív hanyatlással. DLB-ben nem, de PDD-ben magas az α Syn-oligomerek koncentrációja a CSF-ben. A szív típusú zsírsavkötő protein-3 (fatty acid binding protein 3, FABP3) liquorszintje szignifikánsan magasabb DLB-ben (és AD-ben) a PD- és a

kontrollcsoporthoz viszonyítva. A FABP3, p-tau és α Syn kombináció alkalmas az AD-nek a DLB-től és a PDD-től történő elkülönítésére. A neurofilament light chain (NfL) az axondegeneráció plazmamarkere, melynek szintje jelentősen emelkedett számos neurodegeneratív kórképben [43]. Összegezve megállapítható, hogy számos liquor- és néhány plazmamarkert azonosítottak PDD és DLB esetén, ezeket a mintákat azonban kevés tanulmány vizsgálta a két betegségben párhuzamosan. Továbbá az összes vizsgálat retrospektív volt, és csak kis részük nyert megerősítést utánkövetéssel és *post mortem* vizsgálattal.

A szív szimpatikus beidegzésének képalkotó vizsgálata

A ^{123}I -metajodobenzil-guanidin (MIBG) a postganglionális szimpatikus beidegzés vizsgálatára szolgáló radiofarmakon. SPECT-vizsgálattal PDD-ben és DLB-ben is jellemzően csökkent a szív MIBG-felvétele, illetve ezzel szinkrónban a cardiovascularis autonóm funkciók aktivítása. DLB-ben már a betegség korai szakaszában jellemző a szív szimpatikus beidegzésének súlyos zavara. PD-s betegekben a cardialis MIBG-felvétel csökkenése az α Syn-patológia széles körű kiterjedését tükrözi, ami szignifikánsan növeli a demencia kialakulásának valószínűségét. A valószínű DLB diagnózisának felállítására a MIBG-vizsgálat szenzitivitása 82,4%; specificitása 96,3%; pontossága 92,5%. Mivel ilyen specifikus adatok PDD esetén nem állnak rendelkezésre, a PDD valószínűleg nem különíthető el MIBG-scannel a DLB-től, ellenben a DLB és az AD, illetve a PD és az MSA pontosan differenciálható ezen vizsgálat segítségével [44].

Szöveti mintavétel (biopszia)

A Lewy-test-felhalmozódás legkorábban érintett területei közé tartozik a bulbus olfactorius és az enterális idegrendszer. Ezen struktúrák biopsziája és szövettani vizsgálata lehetőséget teremthet az α Syn-depozíció *in vivo* kimutatására, ezáltal a korai diagnózis felállítására. A módszer invazivitása azonban jelentősen limitálja klinikai használatosságát [25]. *Wang és mtsai* egy új technikát alkalmazva az α Syn-t tartalmazó perifériás autonóm idegrostok arányát vizsgálták bőr biopsziás mintában. PD-betegekben szignifikánsan magasabb volt az α Syn mennyisége, mint a kontrollcsoportban [45].

Kezelés

Jelenleg nem áll rendelkezésre olyan terápia, amely meggyógyítaná a betegséget vagy lassítaná a progressziót, így a kezelés elsődleges célja a tünetek csökkentése és az életminőség javítása. Számos bizonyíték utal a kolinészteráz-gátlók kedvező hatására a kognitív és a pszichiatríai tünetek vonatkozásában. Ennek magyarázata a mindkét kórképben megfigyelhető súlyos kolinerg deficit. A jelenleg elérhető vizsgálati adatok metaanalízise alapján a donepezil és a rivasztigmin alkalmazása javasolt

[46]. A kolinészteráz-inhibitorok mindkét kórképpen mérséklék a téveszmék, a vizuális hallucinációk, az apátia megjelenését [47]. A mellékhatások tekintetében leginkább tolerálható szer a donepezil. Az N-metil-D-aszparaginát (NMDA)-antagonista memantin alkalmazása DLB-ben vitatott, egyes szerzők arra utalnak, hogy növelheti az élettartamot, illetve akár monoterápiában, akár a kolinészteráz-bénítőkkel kombinációban lehetnek előnyös tulajdonságai [48].

Az antipszichotikumok alkalmazása, különösen a nagy potenciálú, első generációs neuroleptikumok, valamint a jelentős dopaminreceptor-blokkoló tulajdonsággal és/vagy szedációs hatással rendelkező második generációs antipszichotikumok (riszperidon, paliperidon, amisulprid, olanzapin) kerülendő DLB-s betegek esetében, elsősorban a súlyos hiperszenzitivitási reakció kockázata miatt. Több multicentrikus randomizált kontrollált vizsgálat is jelezte az antipszichotikum-kezeléshez köthető magasabb mortalitási kockázatot idős, demens betegekben [49]. A vizsgálatok alapján a tárgyalt betegségekben több olyan fontos klinikai vonatkozás is korlátozza az antipszichotikumok használatát, amely a túléléssel kapcsolatban jelentős negatív kimenetellel jár, nevezetesen a cardiovascularis és a cerebrovascularis mortalitási kockázat növekedése, a motoros tüneteknek súlyos hiperszenzitivitási reakció kapcsán észlelt jelentős súlyosbodása, valamint a neuroleptikus malignus szindróma magasabb kockázata. Amennyiben a súlyos pszichotikus, illetve más viselkedési tünetek kapcsán antipszichotikumra van szükség, a kvetiapin és a klopapin alkalmazása mellett a legkisebb az esélye a parkinsonizmus súlyosbodásának. Mindazonáltal ennek a két szernek az antikolinerg hatásaival is számolni kell, ezért beállításuk lassú, óvatos titrálás mellett, általában alacsony dózisban tolerálható a betegek számára. A klopapin esetében erősebbek a hatékonyság vonatkozásában az evidenciák, de a neutropenia magasabb kockázata és az ezzel kapcsolatos kötelező monitorozás nehezíti alkalmazását. Alacsony dózisban (6,25–50 mg/nap) mérlegelhető alkalmazása. A kvetiapin a klopapinnál biztonságosabban alkalmazható, de hatékonyságával kapcsolatban valamivel gyengébbek a rendelkezésre álló evidenciák. Szintén alacsony dózisban alkalmazható, amelynek pontosabb meghatározásához további vizsgálatok szükségesek (hatását 60 mg és 200 mg napi adag között vizsgálták a leggyakrabban). A fenti esetekben a dopaminantagonista hatáshoz képest erősebb 5-HT_{2A}-receptor-affinitás gyanítható a kiegyensúlyozottabb klinikai hatás hátterében. A következményes szerotoninszint-csökkenés a PDD és a DLB esetében is felmerül a patomechanizmusban és az észlelhető pszichiátriai tünetek hátterében, ezért újabban ismét felmerült és több vizsgálat is hatékonynak tartja szerotonerg vagy kettős hatású (szerotonerg és noradrenerg) antidepresszívumok alkalmazását, ez a gyakorlat azonban még további szisztematikus vizsgálatokat igényel [28].

A motoros tünetek tekintetében a levodopakészítményekkel történő szubsztitúciós terápia nyújtja a legerőteljesebb klinikai javulást [50], DLB-ben azonban a motoros tünetekre kifejtett pozitív hatása elmarad a PDD-hez képest, továbbá növeli a pszichózis kialakulásának kockázatát. A nem gyógyszeres kezelés hatékonyságának felméréséhez további kutatások szükségesek, mivel a jelenlegi eredmények alapján nem bizonyítható egyértelműen a várható élettartamra gyakorolt hatásuk. Fontos feladat olyan terápiás módszerek kidolgozása, melyek a betegség progresszióját érdemben képesek befolyásolni.

Következtetés

A DLB és a PDD major neurokognitív rendellenességek, számos klinikai, genetikai, patofiziológiai, radiológiai és morfológiai átfedéssel.

Karakterisztikus elváltozás az α Syn-t tartalmazó depozitumok, a Lewy-testek (LB-k) és a Lewy-neuritek (LN-ek) corticalis és subcorticalis jelenléte.

Klinikailag mindkét kórképre jellemző a progresszív kognitív hanyatlás, a REM-alvászavar, az autonóm diszfunkció és a hangulatzavar. A nem motoros tünetek gyakoriak a Lewy-testes betegségekben, azonban frekvenciájuk, időbeli megjelenésük, klinikai jelentőségük eltérő lehet az egyes kórképekben. *McKeith és mtsai* klinikai jellegzetességeken alapuló diagnosztikus kritériumrendszert hoztak létre a DLB kórismézésére [15]. Jelenleg azonban nem áll rendelkezésre olyan objektív módszer, amellyel a két kórképet teljes biztonsággal elkülöníthetjük. Számos kutató felvetette annak lehetőségét, hogy a két entitás valójában ugyanaz a betegség [6].

A PDD és a DLB közötti különbségeket vizsgáló, közelmúltban megjelent tudományos munkák alapján továbbra is a demencia, illetve a parkinsonizmus megjelenésére vonatkozó „1 éves szabály” a mérvadó a differenciáldiagnosztikában. Kérdéses azonban, hogy az „1 éves szabály” valóban optimális módszer-e a két betegség elkülönítésére. A demencia megjelenését befolyásolja az α Syn-patológiához gyakran társuló, AD-re jellegzetes laesiók (A β -plakkok és neurofibrillaris kötegek) jelenléte.

A két kórkép között mutatkozó számos átfedés ellenére jellegzetes különbségek is igazolódtak. A közelmúltban végzett képalkotó és *post mortem* tanulmányok leírták, hogy az LB-k mennyisége és topográfiai terjedési mintázata, illetve az AD-patológia megjelenése eltér a két betegségben. DLB-ben magasabb a corticalis és a striatalis A β mennyisége, és súlyosabb a temporoparietális lebenyt érintő α Syn-patológia. Ez megmagyarázza, hogy DLB-ben korábban jelenik meg a kognitív hanyatlás, mint PDD-ben. PET képalkotó és *post mortem* kutatások magasabb tau-szintet írtak le DLB-ben. A corticalis A β -patológia kiterjedése összefüggést mutat az α Syn- és p-tau-akkumulációval, amiből több következtetés is levonható: (a) az egyik patológiás szerkezetű pro-

tein elősegíti a többi felhalmozódását is, a súlyosabb AD-patológia nagyobb mennyiségű α Syn-akkumulációhoz vezet és fordítva; (b) a DLB és az AD patomechanizmusa átfedést mutat; (c) a kognitív hanyatlás és az ezzel kapcsolatos tünetek az α Syn-, A β - és tau-felhalmozódás együttes hatásaként jönnek létre.

Számos genetikai markert azonosítottak a DLB és/vagy a PDD rizikófaktoraként, valamint több olyan indikatív és szupportív biomarkert is, amely segíthet a klinikailag valószínű DLB vagy PDD diagnózisának felállításában, a prognózis meghatározásában [32]. Mindazonáltal sem a genetikai tesztelés, sem a biomarkerek azonosítása nem alkalmas a két betegség megbízható elkülönítésére és diagnosztizálására.

Kuratív terápia hiányában a kezelés célja továbbra is a betegség progressziójának lassítása, a tünetek csökkentése és az életminőség javítása. A kolinészteráz-gátlók (donepezil, rivastigmin) alkalmazása javasolt mindkét kórleírásban, mivel ezek kedvezően hatnak a kognitív és a pszichiátriai tünetekre. Az NMDA-antagonista memantin hatékonysága nem nyert kellő megerősítést, de DLB-ben növelheti az élettartamot. Az első generációs, valamint a jelentős dopaminreceptor-blokkoló hatással rendelkező második generációs neuroleptikumok alkalmazása a súlyos mellékhatások miatt kerülendő. Amennyiben antipszichotikumra van szükség, kvetiapin vagy klozapin adása javasolt. Számos vizsgálat hatékonyan tartja a szerotonerg vagy a kettős hatású (szerotonerg és noradrenerg) antidepresszívumok alkalmazását.

Összefoglalva, a DLB diagnosztikus pontossága a közelmúltban megjelent diagnosztikus kritériumok ellenére továbbra is limitált. A PDD és a DLB kapcsolatának pontos meghatározására a jövőben széles körű, prospektív, klinikai és patológiai kutatások szükségesek, melyek révén jobban megismerhetjük a genetikai és környezeti rizikótényezőket és a betegség biológiai mechanizmusát, ami lehetőséget teremthet preventív vagy kuratív terápia kifejlesztésére.

Anyagi támogatás: A közlemény az Innovációs és Technológiai Minisztérium ÚNKP-19-2-1 (B. V.) és ÚNKP-19-3-1 (B. J.) kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának szakmai támogatásával készült; GINOP-2.3.2-15-2016-00043; Nemzeti Agykutatási Program (2017-1.2.1-NKP-2017-0000); NKFIH SNN 132999; SZTE ÁOK-KKA No. 5S 567 (A202) (HT); EFOP-3.6.3-VEKOP-16-2017-00009 (B. V. és B. J.).

Szerzői munkamegosztás: A kézirat elkészítésében minden szerző részt vett. A szerzők a cikk végleges változatát elolvasták és jóváhagyták.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Aarsland D, Kurz MW. The epidemiology of dementia associated with Parkinson's disease. *Brain Pathol.* 2010; 20: 633–639.
- [2] Lewy Body Dementia Association. Incidence of Lewy body dementia in a general population. Lilburn, GA, 2013. Available from: <https://www.lbda.org/content/incidence-lewy-body-dementia-general-population>.
- [3] Aarsland D, Londo E, Ballard C. Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies: different aspects of one entity. *Int Psychogeriatr.* 2009; 21: 216–219.
- [4] Bereczki E, Branca RM, Francis PT, et al. Synaptic markers of cognitive decline in neurodegenerative diseases: a proteomic approach. *Brain* 2018; 141: 582–595. [Correction: *Brain* 2019; 142: e24.]
- [5] Bereczki E, Francis PT, Howlett D, et al. Synaptic proteins predict cognitive decline in Alzheimer's disease and Lewy body dementia. *Alzheimer's Dement.* 2016; 12: 1149–1158.
- [6] Ballard C, Ziaabreva I, Perry R, et al. Differences in neuropathologic characteristics across the Lewy body dementia spectrum. *Neurology* 2006; 67: 1931–1934.
- [7] Howlett DR, Whitfield D, Johnson M, et al. Regional multiple pathology scores are associated with cognitive decline in Lewy body dementia. *Brain Pathol.* 2015; 25: 401–408.
- [8] Bencze J, Mórotz GM, Seo W, et al. Biological function of lemur tyrosine kinase 2 (LMTK2): implications in neurodegeneration. *Mol Brain* 2018; 11: 20.
- [9] Bencze J, Szarka M, Bencs V, et al. Neuropathological characterization of lemur tyrosine kinase 2 (LMTK2) in Alzheimer's disease and neocortical Lewy body disease. *Sci Rep.* 2019; 9: 17222.
- [10] Piggott MA, Marshall EF, Thomas N, et al. Striatal dopaminergic markers in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's and Parkinson's diseases: rostrocaudal distribution. *Brain* 1999; 122: 1449–1468.
- [11] Braak H, Del Tredici K, Rüb U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 197–211.
- [12] Sharp SI, Ballard CG, Ziaabreva I, et al. Cortical serotonin 1A receptor levels are associated with depression in patients with dementia with lewy bodies and Parkinson's disease dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2008; 26: 330–338.
- [13] Hirschberg S, Gisevius B, Duscha A, et al. Implications of diet and the gut microbiome in neuroinflammatory and neurodegenerative diseases. *Int J Mol Sci.* 2019; 20: 3109.
- [14] Majer R, Simon V, Csiba L, et al. Behavioural and psychological symptoms in neurocognitive disorders: specific patterns in dementia subtypes. *Open Med (Wars).* 2019; 14: 307–316.
- [15] McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology* 2017; 89: 88–100.
- [16] Schrag A, Siddiqui UF, Anastasiou Z, et al. Clinical variables and biomarkers in prediction of cognitive impairment in patients with newly diagnosed Parkinson's disease: a cohort study. *Lancet Neurol.* 2017; 16: 66–75.
- [17] Goetz CG, Emre M, Dubois B. Parkinson's disease dementia: definitions, guidelines, and research perspectives in diagnosis. *Ann Neurol.* 2008; 64(Suppl 2): S81–S92.
- [18] Blanc F, Mahmoudi R, Jonveaux T, et al. Long-term cognitive outcome of Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies: dual disease is worse. *Alzheimers Res Ther.* 2017; 9: 47.
- [19] Lippa CF, Duda JE, Grossman M, et al. DLB and PDD boundary issues: diagnosis, treatment, molecular pathology, and biomarkers. *Neurology* 2007; 68: 812–819.

- [20] Pagonabarraga J, Corcuera-Solano I, Vives-Gilbert Y, et al. Pattern of regional cortical thinning associated with cognitive deterioration in Parkinson's disease. *PLoS ONE* 2013; 8: e54980.
- [21] Fritze F, Ehrh U, Hortobágyi T, et al. Depressive symptoms in Alzheimer's disease and Lewy body dementia: a one-year follow-up study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2011; 32: 143–149.
- [22] Papagno C, Trojano L. Cognitive and behavioral disorders in Parkinson's disease: an update. I: cognitive impairments. *Neurol Sci*. 2018; 39: 215–223.
- [23] Takemoto M, Sato K, Hatanaka N, et al. Different clinical and neuroimaging characteristics in early stage Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies. *J Alzheimers Dis*. 2016; 52: 205–211.
- [24] Ferman TJ, Boeve BF, Smith GE, et al. Inclusion of RBD improves the diagnostic classification of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2011; 77: 875–882.
- [25] Donaghy PC, McKeith IG. The clinical characteristics of dementia with Lewy bodies and a consideration of prodromal diagnosis. *Alzheimer's Res Ther*. 2014; 6: 46.
- [26] McKeith I, Boeve B, Dickson D, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology* 2017; 89: 88–100.
- [27] McKeith I, Fairbairn A, Perry R, et al. Neuroleptic sensitivity in patients with senile dementia of Lewy body type. *Br Med J*. 1992; 305: 673–678.
- [28] Goldman JG, Vaughan CL, Goetz CG. An update expert opinion on management and research strategies in Parkinson's disease psychosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2011; 12: 2009–2024.
- [29] Rizzo G, Arcuti S, Copetti M, et al. Accuracy of clinical diagnosis of dementia with Lewy bodies: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89: 358–366.
- [30] Frigerio R, Fujishiro H, Ahn TB, et al. Incidental Lewy body disease: do some cases represent a preclinical stage of dementia with Lewy bodies? *Neurobiol Aging* 2011; 32: 857–863.
- [31] Bencze J, Simon V, Bereczki E, et al. Clinical and neuropathological characteristics of dementia with Lewy bodies. [A Lewytestes demencia klinikai és neuropatológiai jellemzői.] *Orv Hetil*. 2017; 158: 643–652. [Hungarian]
- [32] Jellinger KA. Dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease-dementia: current concepts and controversies. *J Neural Transm*. 2018; 125: 615–650.
- [33] Joki H, Higashiyama Y, Nakae Y, et al. White matter hyperintensities on MRI in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease with dementia, and Alzheimer's disease. *J Neurol Sci*. 2018; 385: 99–104.
- [34] Peraza LR, Colloby SJ, Firbank MJ, et al. Resting state in Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies: commonalities and differences. *Int J Geriatr Psychiatry* 2015; 30: 1135–1146.
- [35] Delli Pizzi S, Franciotti R, Taylor JP, et al. Thalamic involvement in fluctuating cognition in dementia with Lewy bodies: magnetic resonance evidences. *Cereb Cortex* 2015; 25: 3682–3689.
- [36] Albert A, Borbély K. Molecular imaging of Alzheimer's disease. [Az Alzheimer-kór molekuláris képi megjelenítése.] *Orv Hetil*. 2019; 160: 1289–1295. [Hungarian]
- [37] Iizuka T, Kameyama M. Cingulate island sign on FDG-PET is associated with medial temporal lobe atrophy in dementia with Lewy bodies. *Ann Nucl Med*. 2016; 30: 421–429.
- [38] Bohnen NI, Müller ML, Frey KA. Molecular imaging and updated diagnostic criteria in Lewy body dementias. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017; 17: 73.
- [39] Gomperts SN, Marquie M, Locascio JJ, et al. PET radioligands reveal the basis of dementia in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Neurodegener Dis*. 2016; 16: 118–124.
- [40] Babiloni C, Del Percio C, Lizio R, et al. Abnormalities of cortical neural synchronization mechanisms in patients with dementia due to Alzheimer's and Lewy body diseases: an EEG study. *Neurobiol Aging* 2017; 55: 143–158.
- [41] Fairfoul G, McGuire LI, Pal S, et al. Alpha-synuclein RT-QuIC in the CSF of patients with alpha-synucleinopathies. *Ann Clin Transl Neurol*. 2016; 3: 812–818.
- [42] Berlyand Y, Weintraub D, Xie SX, et al. An Alzheimer's disease-derived biomarker signature identifies Parkinson's disease patients with dementia. *PLoS ONE* 2016; 11: e0147319.
- [43] Ashton NJ, Leuzy A, Lim YM, et al. Increased plasma neurofilament light chain concentration correlates with severity of post-mortem neurofibrillary tangle pathology and neurodegeneration. *Acta Neuropathol Commun*. 2019; 7: 5.
- [44] Orimo S, Yogo M, Nakamura T, et al. ¹²³I-meta-iodobenzylguanidine (MIBG) cardiac scintigraphy in α -synucleinopathies. *Ageing Res Rev*. 2016; 30: 122–133.
- [45] Wang N, Gibbons CH, Lafo J, et al. α -Synuclein in cutaneous autonomic nerves. *Neurology* 2013; 81: 1604–1610.
- [46] Stinton C, McKeith IG, Taylor JP, et al. Pharmacological management of Lewy body dementia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2015; 172: 731–742.
- [47] Sobow T. Parkinson's disease-related visual hallucinations unresponsive to atypical antipsychotics treated with cholinesterase inhibitors: a case series. *Neurol Neurochir Pol*. 2007; 41: 276–279.
- [48] Stubendorff K, Larsson V, Ballard C, et al. Treatment effect of memantine on survival in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia: a prospective study. *BMJ Open* 2014; 4: e005158.
- [49] Schneider LS, Dagerman K, Insel PS. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14: 191–210.
- [50] Szász JA, Szatmári Sz, Constantin V, et al. Characteristics of levodopa treatment in advanced Parkinson's disease in the experiences of the neurology clinics of Târgu Mureș, Romania. [Az orális levodopakezelés jellegetességei előrehaladott Parkinson-kórban a marosvásárhelyi neurológiai klinikák tapasztalatában.] *Orv Hetil*. 2019; 160: 662–669. [Hungarian]

(Hortobágyi Tibor dr.,
Szeged, Állomás u. 1., 6725
e-mail: hortobagyit@med.unideb.hu)